

基于 Cochrane 法探索茯苓多糖治疗创伤后应急障碍的作用及相关机制

李伟罗琳

江西省妇幼保健院 江西 南昌 330006

摘要:目的 探索茯苓多糖治疗创伤后应急障碍(PTSD)的作用及相关机制。方法 运用 Cochrane 系统评价法对茯苓多糖治疗 PTSD 的作用的相关文献进行检索,并对相关动物行为学研究和分子生物学研究进行总结分析及评价。结果 茯苓多糖可提高模型动物的自发活动、探索行为及空间认知能力;减轻抑郁表现;增加欣快感改善 PTSD 相关症状。相关分子生物学机制与调节 Nrf2/ARE 信号通路、RhoA/ROCK2 信号通路、BDNF/TrkB 信号通路以及调节大脑相关神经递质保护神经元有关。结论 通过动物行为学和分子生物学研究表明茯苓多糖可通过调节大脑相关信号通路及神经递质、保护神经等机制,明显改善模型动物 PTSD 症状表现,在治疗 PTSD 的基础研究中展现出一定的治疗潜力,为该病的中医药替代治疗提供了新的思路。

关键词:茯苓多糖;创伤后应急障碍;Cochrane 系统评价;作用及机制

引言:

创伤后应激障碍(Post-traumatic stress disorder; PTSD)是指患者在遭受强烈的超过个体所能承受的灾难性创伤事件后,延迟出现的长期性精神心理综合征。近年来 PTSD 已成为重大灾难性事件后发病率最高的精神疾病,该病持续时间长、难以治愈并容易伴有其他症状,严重影响了患者的身心健康和社会稳定,已成为重大的公共卫生问题,受到中外学者的广泛关注。由于 PTSD 的发病机制尚不明确,可能与括环境、遗传、神经内分泌等多种因素有关,目前临床尚无治疗 PTSD 的特效药。美国食品药品监督管理局(FDA)批准的 2 个临床治疗 PTSD 的一线药物舍曲林和帕罗西汀存在有效率不高、起效延迟、副作用大等问题。因此,深入研究 PTSD 的发病机制、寻找新的潜在治疗靶点、从天然药物和中药方剂中探究新的治疗策略,对该病的治疗具有重要意义。

中医学根据 PTSD 的症状将其归“情志病、百合病”范畴,认为该病的发生与肝失疏泄有关,对其治疗强调疏肝解郁、调畅情志。茯苓是拟层孔菌科真菌茯苓的干燥菌核,为我国的传统中药,具有健脾宁心、保肝等作用,恰中 PTSD 的发病机制。近年来相关文献报道也表明以茯苓为主要成分的中药制剂在临床治疗 PTSD 中也取得了良好的疗效。如白龙解郁颗粒、镇惊温胆汤、归脾汤、金匱肾气丸等。但关于茯苓单药治疗 PTSD 的相关研究还较少。茯苓的主要活性成分为茯苓多糖,其化学组成为(1-3)-D-葡聚糖。占干物质重的 70%~90%。本研究采用 Cochrane 系统评价方法,探究茯苓多糖作用的药物靶标和 PTSD 靶点之间的关系。旨在为茯苓多糖治疗 PTSD 提供理论依据。

1 资料来源

依据国家药品监督管理局推荐的 Cochrane 系统评价规范化操作流程和全程质量控制的方法检索,检索范围包含维普数据库、中国知网、万方医学网、医脉通等相关网站和数据库,检索时间范围为建库至 2025 年 3 月 31 日。检索关键词包括“茯苓”、“茯苓多糖”、“硫化茯苓多糖”、“创伤后应激障碍”、“精神疾病”、“抑郁”、“失眠”、“焦虑”。经过药师二次筛选后共得到相关文献 9 篇^[1-9]。详见图 1。

2 结果

2.1 茯苓多糖治疗 PTSD 的动物行为学研究

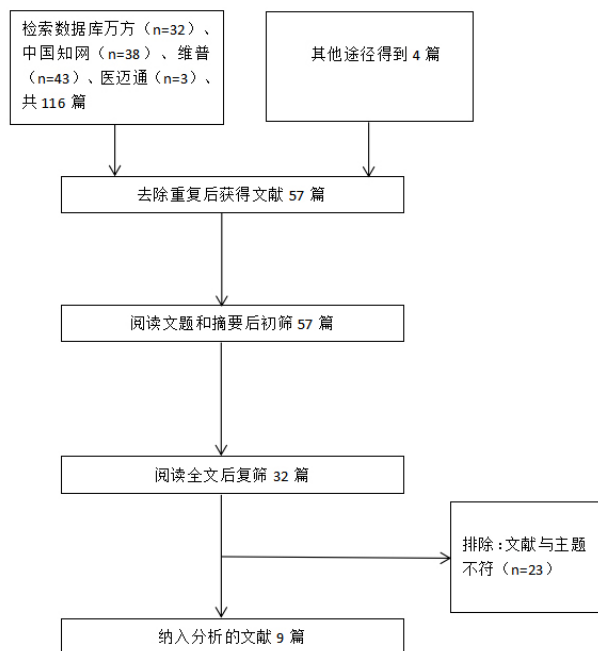
动物行为学研究是探索茯苓多糖治疗 PTSD 可行性的初始环节,通过构建模拟人类 PTSD 核心症状的动物

模型,结合标准化行为学检测方法,可直观评估茯苓多糖对 PTSD 相关异常行为,如恐惧记忆异常、焦虑抑郁样行为、认知障碍等的改善作用。目前报道中的相关动物模型实验主要包括以下几类:①旷场实验,用于评估啮齿类动物,如大鼠、小鼠的自发活动、探索行为、焦虑状态及运动能力。②水迷宫实验,利用啮齿类动物的趋水性和逃避本能,通过记录其在水中寻找隐藏平台的过程,来反映其对空间位置的学习、记忆以及空间导航能力。③强迫游泳实验,基于“习得性无助”与“行为绝望”假说的机制,评估动物抑郁状态的方法。④高架十字迷宫实验,利用啮齿类动物对新异环境的探究特性和对高悬敞开臂的恐惧形成矛盾冲突来考察其焦虑状态。⑤糖水消耗实验,利用模型动物对奖赏性刺激(如

表 1 茯苓多糖治疗 PTSD 的动物行为学研究

文献	实验动物	实验类型	用药后动物行为学表现
文献 1	大鼠	水迷宫实验	连续 14d 给予大鼠 50mg/kg/d-200mg/kg/d 茯苓多糖可以明显改善其在水迷宫实验中的表现, 逃避潜伏期缩短, 穿越平台次数增加。
文献 2	小鼠	强迫游泳、高架十字迷宫和旷场实验	连续 14d 给予小鼠 100mg/kg/d-200mg/kg/d 可显著改善模型小鼠在强迫游泳、高架十字迷宫和旷场实验表现。
文献 3	小鼠	强迫游泳和悬尾实验	连续 14d 给予小鼠 100mg/kg/d-200mg/kg/d 硫化茯苓多糖可显著减少小鼠强迫游泳和悬尾试验中的不动时间。
文献 4	小鼠	诱导睡眠实验	连续 21d 给予小鼠 190mg/kg/d-580mg/kg/d 茯苓多糖可以延长模型的小鼠睡眠时间, 且剂量越大, 睡眠延长时间越长。
文献 5	大鼠	水迷宫实验	连续 5 周给予去卵巢大鼠 300mg/kg/d-1200mgkg/d 茯苓, 可明显提高大鼠认知水平, 改善大鼠在水迷宫实验中表现。
文献 6	小鼠	糖水消耗、强迫游泳、悬尾实验及旷场实验	连续 7d 给予小鼠 20mg/kg/d-80mgkg/d 茯苓多糖可改善小鼠在糖水消耗、强迫游泳、悬尾实验及旷场实验中的表现

图 1. 文献筛选流程图



糖水) 的偏好和消耗量来评估其快感缺失。⑥悬尾实验, 通过将模型动物置于一个无可回避的压迫环境的中来评估其绝望程度。⑦诱导睡眠实验, 使用药物通过影响中枢神经系统的活动来诱导睡眠。用于研究药物的疗效、作用机制以及副作用。详见表 1。

2.2 茯苓多糖对模型动物 PTSD 相关症状的改善的分子生物学研究

分子生物学是以生物大分子为研究对象, 通过揭示其结构、功能、相互作用及动态调控机制, 阐明生命活动本质, 如遗传信息传递、生长发育、代谢调控、疾病发生等的现代生命科学。目前报道中的分子生物学机制主要包括以下几类。①调节 Nrf2/ARE 信号通路,

该信号通路的核心组件包括转录因子 Nrf2、抑制蛋白 Keap1、抗氧化反应元件 ARE 及下游靶基因, 是机体应对氧化应激、维持细胞稳态的核心防御系统, 广泛参与抗氧化、解毒、抗炎及细胞保护等生理过程, 在多种疾病的发生发展中起关键作用。②调节 RhoA/ROCK2 信号通路, 该信号通路是由小 G 蛋白 RhoA 及其下游效应分子 ROCK2 组成的信号传导网络, 二者通过“激活-效应”模式调控下游生物学过程, 广泛参与细胞骨架重构、细胞迁移、增殖及凋亡等多种生理过程。③调节 BDNF/TrkB 信号通路, 该信号通路主要 BDNF 和 TrkB 组成, BDNF 是神经营养因子家族中的重要成员, 在神经元的维持和存活、保持突触完整性和突触可塑性、各种神经的生长发育及再生中起重要作用。TrkB 是 BDNF 的特异性受体, BDNF 必须与 TrkB 受体特异性结合才能发挥其生物学效应。两者结合后可激活细胞内钙调蛋白激酶途径、丝裂原活化蛋白激酶途径、磷酸肌醇 3- 激酶途径等多条信号通路, 调节 N- 甲基-D- 天冬氨酸受体介导的突触可塑性, 参与长时程增强的形成, 从而发挥营养神经、保护神经、抗抑郁等多种生物学作用。④调节大脑相关神经递质 主要包括多巴胺 (DA)、5- 羟色胺 (5-HT) 及 γ - 氨基丁酸 (GABA) 等递质。DA 是脑垂体腺和下丘脑中的一种关键性神经递质, 可间接促进杏仁核对外界危险的感知意识。5-HT 是广泛存在于大脑、血液和胃肠道中的一种神经递质, 5-HT 水平低下可以导致多巴胺系统的过度激活, 从而诱导 PTSD 发生。GABA 是中枢神经系统中最主要的抑制性神经递质, 其核心功能是抑制神经元的过度兴奋, 维持神经环路的平衡。详见表 2。

表 2 茯苓多糖治疗 PTSD 的分子生物学研究

文献	分子生物学机制	相关具体情况
文献 1	Nrf2/ARE 信号通路	茯苓多糖可以激活 Nrf2/ARE 信号通路使得大鼠大脑海马组织中组织中 SOD、CAT、GSH 水平及 Nrf2、HO-1、NQO-1 蛋白表达明显升高, 神经细胞凋亡率、Bax、Cleaved-Caspase-3 蛋白表达明显降低。抑制氧化应激、减少神经细胞凋亡。
文献 2	大脑相关神经递质	茯苓多糖可通过调节肠道菌群组成, 抑制肠源性异戊酸、NE、5-HT 以及 Ach 的释放, 降低抑郁症相关的炎症因子 IL-6 和 IL-2 的水平。
文献 3	大脑相关神经递质	茯苓多糖可以调节 5-HT 的再摄取。
文献 4	大脑相关神经递质	茯苓水提取物可以通过调节实验动物脑组织中 GABA、5-HT 和 DA 含量。
文献 5	BDNF/TrkB 信号通路	茯苓可以上调 BDNF 和 TrkB 蛋白及其磷酸化表达水平。调节 N-甲基-D-天冬氨酸受体介导的突触可塑性, 参与长时程增强的形成。
文献 6	大脑相关神经递质	茯苓多糖可以抑制 NF-κB 信号通路和 NLRP3 炎症小体的激活, 减少促炎细胞因子的表达, 下调模型动物大脑中 NO、TNF-α、IL-1β 水平, 降低 CD16/32、NF-κB、p65 水平, 增加 CD206 水平。
文献 7	大脑相关神经递质	茯苓多糖可以增加小鼠大脑中氧化酶 (SOD、GSH-Px、CAT) 活性、抗超氧阴离子活力升高、减少 MDA 及过氧化氢含量起到保护神经元的作用。
文献 8	RhoA/ROCK2 信号通路	茯苓多糖可调节 RhoA/ROCK2 信号通路, 降低 TNF-α、IL-1β、IL-6、MDA 减轻炎症反应, 进而抑制氧化应激, 减少神经细胞凋亡。
文献 9	大脑相关神经递质	茯苓多糖可以增加表达酪氨酸羟化酶阳性神经元的表达, 提高纹状体内 DA 含量, 延缓 DA 神经元损伤、凋亡, 保护受损伤神经元。

小结与展望：

中医药治疗是在中医理论指导下通过辩证论证来进行诊断治疗的一个独特的理论体系。与西医药治疗相比, 中医药体现了整体观念和辩证论治的特点。现今中医药是我国主推的重点, 近年来国家出台一系列政策, 鼓励对经典药物及名方进行开发研究、深入挖掘。通过动物行为学和分子生物学研究表明茯苓多糖可通过调节大脑相关信号通路及神经递质、保护神经等机制, 明显改善模型动物 PTSD 症状表现, 在治疗 PTSD 的基础研究中展现出一定的治疗潜力。但目前研究仍处于基础医学研究阶段, 临床医学证据空白、作用机制不明确、研究标准化不足、患者接受度低等问题亟待解决。未来研究需以“基础机制深化—早期临床探索—大规模随机临床试验验证—个体化应用优化”为核心路径, 逐步推动茯苓多糖从实验室走向临床, 最终为 PTSD 患者提供一种安全、有效、可及的新型治疗选择。同时也需理性看待其当前价值, 避免仅凭传统经验或单一药理作用推测疗效以及过度夸大尚未验证的临床效果。只有建立充分的科学证据, 茯苓多糖在 PTSD 治疗中的应用才具有临床意义。

参考文献：

[1] 梁静, 陈汉仁, 毛敏芸, 等. 茯苓多糖对癫痫大鼠海马神经细胞凋亡及 Nrf2/ARE 信号通路的影响 [J]. 河北医药, 2023, 45(2):194-197.

[2] 何嘉桃, 胡莲花, 王晨, 等. 羧甲基茯苓多糖阻遏亚慢性应激诱发的抑郁样行为 [J]. 生物学杂志, 2024, 41(2):44-50.

[3] 张武霞, 陈露, 段金友. 三种中药多糖的抗抑郁活性及其机制研究 [J]. 山西农业大学学报, 2017, 37(12):905-912.

[4] 黄颖聪, 屈琳琳. 饲喂刺五加茯苓粉对小鼠镇静催眠作用的影响 [J]. 中国食品添加剂, 2024, 35(4):147-152.

[5] 郑丽丽, 张玲, 黄荳, 等. 茯苓对去卵巢大鼠认知行为的影响 [J]. 江西医药, 2020, 55(10):1408-1409+1427.

[6] 史云静, 李玉霞. 茯苓多糖通过 NF-κB 和 NLRP3 信号通路调节脂多糖引起的焦虑和抑郁样行为 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(12):371-377.

[7] 高贵珍, 汪俊博, 姜芳, 等. 硫酸化茯苓多糖对 MPTP 诱导帕金森小鼠的神经保护作用研究 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(12):1699-1704.

[8] 孔德胜, 韩欢欢, 张兴. 茯苓多糖调节 RhoA/ROCK2 信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2025, 32(1):51-59.

[9] 高贵珍, 吴超, 薛宏宇, 等. 硫酸化茯苓多糖对 MPTP 诱导的小鼠多巴胺能神经元损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(1):37-42.

基金项目：江西省卫健委科技计划 (202310991)